

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alectinib (Alecensa[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Mortalität	14
Tabelle 1-9: Morbidität und QoL	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BIRC	Blinded Independent Review Committee (verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee)
BSC	Best-Supportive-Care
CDOR	Central Nervous System Duration of Response (ZNS-Ansprechdauer)
CORR	Central Nervous System Objective Response Rate (ZNS-Ansprechrage)
CYP3A	Zytochrom-P450-3A
CYP2B6	Zytochrom-P450-2B6
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
D/P	Docetaxel/Pemetrexed
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Cancer (30 Items)
EORTC-QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer (13 Items)
FIH	Flatiron Health (Datenbank)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Bewertungskomitee)
IRR	Independent Radiology Review (Unabhängige Radiologische Bewertung)
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Gen
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
n.a.	Nicht auswertbar
n.v.	Nicht verfügbar
n.z.	Nicht zutreffend (da Operationalisierung nicht vergleichbar)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
Pt	Platinbasierte Kombinationschemotherapie
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Isabel Henkel
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14 3622 +49 171 9903580
Fax:	+49 7624 14 3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Alectinib
Handelsname:	Alecensa [®]
ATC-Code:	L01XE36

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Alectinib ist ein Inhibitor der anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK). Er wird bei NSCLC-Patienten eingesetzt, die eine Translokation des ALK-Gens aufweisen. Die durch die Translokation entstehenden Fusionsproteine aktivieren die ALK-Tyrosinkinase konstitutiv und induzieren das Tumorwachstum. Die Blockade der ALK-Aktivität hemmt das Tumorwachstum beim ALK-positiven NSCLC gezielt.

Für das fortgeschrittene ALK-positive NSCLC sind bereits die ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib zugelassen. Dennoch verbleibt ein wesentlicher Bedarf an verbesserten Therapieoptionen, die Resistenzmechanismen überwinden, in therapeutischen Konzentrationen im ZNS vorliegen und eine gute Verträglichkeit aufweisen. Alectinib besitzt diese Eigenschaften.

So ist Alectinib sowohl bei ALK-positiven Tumoren, die noch nicht gezielt behandelt wurden, als auch bei solchen, die bereits mit Crizotinib behandelt wurden, wirksam.

Alectinib passiert die Blut-Hirnschranke. Es wird - im Gegensatz zu anderen verfügbaren ALK-Inhibitoren - nicht durch den Efflux-Transporter P-Glykoprotein beeinflusst. Daher findet keine Ausschleusung von Alectinib aus dem ZNS statt und Alectinib kann in hohen Konzentrationen im ZNS vorliegen.

Durch die besondere Molekülstruktur von Alectinib wird auch eine wesentlich geringere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen ALK-Inhibitoren erreicht.

Alectinib ist ein neuer hochpotenter ALK-Inhibitor mit verbessertem Verträglichkeitsprofil. Die Substanz ist sowohl systemisch wie auch zerebral sehr wirksam. Zusätzlich ist Alectinib bei zahlreichen erworbenen Resistenzen gegen Crizotinib einsetzbar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.“	16.02.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	---

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder</p> <p>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceritinib <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceritinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		<p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best-Supportive-Care (BSC) <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es fanden zwei Beratungen zur ZVT statt. Am 03.07.15 benannte der G-BA als ZVT Docetaxel oder Pemetrexed bzw. BSC, wenn Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen. Nach Änderungen im Anwendungsgebiet von Alectinib und Zulassungserweiterung von Crizotinib für die Erstlinientherapie unterteilte der G-BA in der Beratung am 10.02.16 die Zielpopulation nach der Vortherapie. Für Patienten, die vor Crizotinib keine Chemotherapie erhalten haben (ECOG-PS 0-2), ist die ZVT Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus. Nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie kommt Carboplatin anstelle von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum in Frage (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Für Patienten mit ECOG-PS 2 kann alternativ Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt werden. Für Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie vor Crizotinib ist die ZVT Docetaxel oder Pemetrexed bzw. BSC, wenn Docetaxel oder Pemetrexed nicht in Frage kommen. Ceritinib, ein weiterer ALK-Inhibitor mit Zulassung im Anwendungsgebiet von Alectinib, bewertete der G-BA zu dieser Zeit als relativ neue Therapieoption mit noch nicht abschließend beurteilbarem therapeutischem Stellenwert. Da Ceritinib inzwischen einen Zusatznutzen erhalten hat und in mehreren Leitlinien empfohlen wird, ist die ZVT aus Sicht von Roche für beide Teilpopulationen um Ceritinib zu ergänzen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen von Alectinib (Studiendaten gepoolt) basiert auf dem adjustierten Vergleich mit Daten der Flatiron Health (FIH) Datenbank (Gesamtüberleben) und dem deskriptiven Vergleich mit Studiendaten (alle Endpunkte). Er wird gezeigt für Patienten, die nach Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen (Teilpopulation 1), und Patienten, die nach platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen (Teilpopulation 2). Für Patienten, die für BSC in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Mortalität

Studien/ Endpunkte	Teilpopulation 1				Teilpopulation 2			
	Alectinib	Platinbasierte Kombinationschemotherapie		Ceritinib	Alectinib	Docetaxel/Pemetrexed		Ceritinib
	Gepoolt ^a	FIH Kohorte	Alectinib vs. FIH Kohorte*	n.v.	Gepoolt ^a	FIH Kohorte	Alectinib vs. FIH Kohorte*	ASCEND-5
	Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert		Median (Monate) [95 %-KI]	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	Median (Monate) [95 %-KI]
Mortalität								
OS	n.a. [20,0; n.a.]	21,9 [7,5; 21,9]	0,42 [0,24; 0,71] 0,0469	n.v.	24,4 [21,2; n.a.]	11,3 [11,3; 11,3]	0,35 [0,24; 0,51] 0,143	18,1 [13,4; 23,9]
a: NP28761 und NP28673 *Adjustierter Vergleich								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Morbidität und QoL

Studien/Endpunkte	Teilpopulation 1			Teilpopulation 2		
	Alectinib	Platinbasierte Kombinations- chemotherapie	Ceritinib	Alectinib	Docetaxel/ Pemetrexed	Ceritinib
	Gepoolt ^a	PROFILE 1014 ^d	n.v.	Gepoolt ^a	ASCEND-5	
Morbidität						
Tumoransprechen (IRC)						
ORR Rate [95 %-KI]	58,5 [42,1; 73,7]	n.v.	n.v.	49,2 [40,3; 58,2]	6,9 [3,0; 13,1] ^c	39,1 [30,2; 48,7] ^c
DOR Median (Monate) [95 %-KI]	11,2 [8,0; n.a.]	n.v.	n.v.	14,9 [10,9; 20,4]	8,3 [3,5; n.a.]	6,9 [5,4; 8,9]
ZNS-Ansprechen (IRC/BIRC)						
CORR Rate [95 %-KI]	70,0 [34,8; 93,3]	n.v.	n.v.	60,5 [43,4; 76,0]	3,0 [0,4; 10,4] ^c	10,6 [4,4; 20,6] ^c
CDOR Median (Monate) [95 %-KI]	3,7 [2,2; n.a.]	n.v.	n.v.	11,1 [8,8; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	8,3 [2,7; 8,8]
Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung; EORTC-QLQ-LC13^b)						
Schmerzen in Arm / Schulter Median (Monate) [95 %-KI]	12,2 [7,7; n.a.]	8,7 [6,5; n.a.]	n.v.	19,2 [12,5; n.a.]	5,6 [3,6; n.a.]	n.a. [13,6; n.a.]
QoL (Zeit bis zur Verschlechterung; EORTC-QLQ-C30^b)						
Allg. Gesundheitszustand/ QoL Median (Monate) [95 %-KI]	10,2 [5,1; n.a.]	0,7 [0,4; 1,4]	n.v.	21,4 [5,5; n.a.]	6,2 [1,1; 11,1]	3,0 [1,5; 11,0]
a: NP28761 und NP28673						
b: Nur in NP28761 erhoben						
c: Eigene Berechnung (Clopper Pearson KI)						
d: Population entspricht nicht exakt AWG von Alectinib, ist aber beste Annäherung						

Teilpopulation 1+2

Verträglichkeit

Alectinib ist ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor mit einem deutlich besseren Sicherheitsprofil als die ZVT. Die Ergebnisse beider Teilpopulationen sind vergleichbar. Behandlungsabbrüche wegen UE (6,2 %), SUE (20,4 %) sowie Grad 3 (32,9 %) und Grad 4 (4,4 %) UE sind seltener als unter den ZVT. Bei ALK-Inhibitoren häufig beobachtete schwere UE sind während der Alectinib-Therapie sehr selten (z.B. QT-Intervallverlängerung) oder fast ausschließlich Grad 1 oder Grad 2 (z.B. gastrointestinale Ereignisse im Gegensatz zur ZVT Ceritinib). Erhöhte Laborparameter der Leber, die ohne klinische Symptome verliefen und sich im Studienverlauf wieder normalisierten, traten unter Alectinib häufig, aber seltener als bei Ceritinib auf. Im Vergleich zur Chemotherapie kommt es bei Alectinib seltener zu klinisch relevanten febrilen Neutropenien, Infektionen und Gewichtsverlust.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib:	
	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen (Teilpopulation 1)	Ja
	Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen (Teilpopulation 2)	Ja
	Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilpopulation 1

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. platinbasierte Kombinations- chemotherapie	Ausmaß ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß ZN
Mortalität				
Gesamtüberleben	Erhebliche Verbesserung HR: 0,42; 95 %-KI [0,24; 0,71] (adjust. Vergleich)	Erheblich	Alectinib: Median noch nicht erreicht 95 %-KI [20,0; n.a.]	n.q.*
Morbidität				
Tumoransprechen (ORR, DOR)	Alectinib: mehr als 50 % der Patienten für fast 1 Jahr	n.q.*	Alectinib: mehr als 50 % der Patienten für fast 1 Jahr	n.q.*
ZNS-Ansprechen (COR, DCOR)	Alectinib: mehr als 2/3 der Patienten für mehr als 3 Monate	n.q.*	Alectinib: mehr als 2/3 der Patienten für mehr als 3 Monate	n.q.*
Schmerzen in Arm / Schulter	Verschlechterung mehrere Monate später	n.q., wahrscheinlich gering	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 1 Jahr	n.q.*
QoL				
Allg. Gesundheitszustand/ QoL	Verschlechterung mehr als 9 Monate später	n.q., wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 10 Monaten	n.q.*
Verträglichkeit				
	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und	n.q., wahrscheinlich	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und	n.q.*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. platinbasierte Kombinations- chemotherapie	Ausmaß ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß ZN
	leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE Häufige Komplikationen der Chemotherapie (febrile Neutropenie, Gewichtsverlust, Infek- tionen) kein Sicherheitsrisiko bei Alectinib	beträchtlich	leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE	
*: keine Vergleichsdaten vorhanden n.q.: nicht quantifizierbar				

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie** basiert auf der erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, unterstützt durch das gute systemische Tumorsprechen, das gute ZNS-Ansprechen und die deutlich bessere Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien, Daten der FIH-Datenbank (adjust. Vergleich) und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Da zur Bewertung des **Zusatznutzens von Alectinib gegenüber Ceritinib** keine Vergleichsdaten vorliegen, ist das Ausmaß **nicht quantifizierbar**. Die Datenbasis sind einarmige Studien. Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation 2

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	Ausmaß ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß ZN
Mortalität				
Gesamtüberleben	Erhebliche Verbesserung HR: 0,35; 95 %-KI [0,24; 0,51]* (adjust. Vergleich)	n.q., wahrscheinlich beträchtlich	Mehr als 6 Monate länger	n.q., wahrscheinlich beträchtlich
Morbidität				
Tumoransprechen (ORR, DOR)	7-fach höher, 6 Monate länger	n.q., wahrscheinlich beträchtlich	10 % höher, 8 Monate länger	n.q., wahrscheinlich gering
ZNS-Ansprechen (COR, DCOR)	20-fach höher, fast 1 Jahr länger	Erheblich	6-fach höher, 3 Monate länger	n.q., wahrscheinlich beträchtlich
Schmerzen in Arm / Schulter	Verschlechterung mehr als 1 Jahr später	n.q., mindestens jedoch beträchtlich	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 19 Monaten Ceritinib: Median nicht erreicht	n.q.
QoL				
Allg. Gesundheitszustand/ QoL	Mehr als 3-fach längere Zeit bis zur Verschlechterung	n.q., wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT	7-fach längere Zeit bis zur Verschlechterung	n.q., wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT
Verträglichkeit				
	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE Häufige Komplikationen der Chemotherapie (febrile Neutropenie, Infektionen, Gewichts- verlust) kein Sicherheitsrisiko bei Alectinib	n.q., wahrscheinlich beträchtlich	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE Med. bedeutsame und patientenrelevante UE (z.B. gastrointestinale Ereignisse, QT- Intervallverlängerung) seltener als bei Ceri- tinib, fast nur niedriger Schweregrad	n.q., wahrscheinlich beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	Ausmaß ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß ZN
*Unsicherheit und Verzerrungspotenzial aufgrund geringer Patientenzahl n.q.: nicht quantifizierbar				

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel/Pemetrexed** basiert auf der sehr deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und dem außergewöhnlich guten ZNS-Ansprechen (dramatischer Effekt), unterstützt durch das gute systemische Tumoransprechen und die deutlich bessere Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien, Daten der FIH-Datenbank (adjust. Vergleich) und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Ceritinib** basiert auf der deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, dem guten systemischen Tumoransprechen und guten ZNS-Ansprechen sowie der deutlich besseren Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation sind Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC nach Crizotinib-Vorbehandlung. Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland 53.500 Patienten neu an einem Lungenkarzinom. Das NSCLC tritt mit ca. 81 % am häufigsten auf. Hierbei wird nach den Subtypen Adenokarzinome (40 %), Plattenepithelkarzinome (25 – 30 %), großzellige Karzinome (10 – 15 %) und sonstige (< 15 %) sowie nach molekularpathologischen Charakteristika unterschieden. Hierzu gehört die Translokation des Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Gens. Sie betrifft ca. 5 % der Patienten und fördert das Tumorwachstum durch Anregung der Zellproliferation und Hemmung der Apoptose. Sie tritt häufiger beim Adenokarzinom, bei Jüngeren, Frauen und Patienten ohne EGFR- oder KRAS-Mutation auf.

Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen sind häufige Symptome des fortgeschrittenen NSCLC. Ca. 40 % der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Metastasen. 25 – 70 % der Patienten mit ALK-positivem NSCLC entwickeln im Krankheitsverlauf Hirnmetastasen, die sich mit Kopfschmerzen, kognitiven Defiziten, Krampfanfällen, psychischen Auffälligkeiten und Seh- und Sprachstörungen äußern können.

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC ist schlecht. Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebenszeit 7 Monate (95 %-KI [5,87; 8,42]). Für behandelte Männer liegt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate (1998 – 2012) bei 18,3 %, für behandelte Frauen bei 20,3 %. Langfristige belastbare Daten speziell für das ALK-positive NSCLC liegen noch nicht vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Obwohl für Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib mehrere Chemotherapien und Ceritinib zur Verfügung stehen, handelt es sich immer noch um eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose und geringer Überlebenszeit. Es gibt aktuell keine Behandlung, die die Tumorlast reduziert und damit assoziierte Symptome wie Dyspnoe, Husten und Brustschmerzen über längere Zeit verzögern kann. Im Verlauf der Erkrankung und vor allem unter Therapie nimmt auch die Lebensqualität der Patienten kontinuierlich ab. Zudem ist die Therapie von belastenden unerwünschten Ereignissen begleitet. Bis zu einem Fünftel der Patienten brechen die Therapie aus diesem Grund vorzeitig ab. Auch wenn nicht alle unerwünschten Ereignisse einen Therapieabbruch bewirken, sind vor allem die gastrointestinalen Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sehr belastend für Patienten und schränken diese in ihrem Alltag zusätzlich ein. Für Patienten mit Hirnmetastasen verschlechtert sich die Prognose zusätzlich. Der systemischen Therapie sind hier starke Grenzen gesetzt und strahlentherapeutische Optionen zeigen nur sehr begrenzte Wirksamkeit und sind für den Patienten belastend.

Alectinib ist eine neue effektive Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC. Alectinib ist sowohl systemisch als auch zerebral sehr wirksam und ist gut verträglich. Insbesondere die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse sind wenig ausgeprägt und ermöglichen den Patienten eine Therapie, die besser mit ihrem Leben vereinbar ist als die bisherigen Therapien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	858 (264 – 1.477)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie: beträchtlich	858 ^b
			Gegenüber Ceritinib: nicht quantifizierbar	
		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Gegenüber Docetaxel/Pemetrexed: beträchtlich	
Gegenüber Ceritinib: Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich				
		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Eine differenzierende Berechnung der Größe der Zielpopulationen von Alectinib nach Linien basierend auf der Crizotinib-Vorbehandlung ist derzeit nicht möglich. Crizotinib wurde 2012 für vorbehandelte ALK-positiv Patienten zugelassen. Ende 2015 erfolgte dann die Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie. Diese Veränderung im Versorgungsalltag kann derzeit noch nicht abgebildet werden. Es wird daher die maximal für Alectinib in Betracht kommende Zielpopulation berechnet. Diese entspricht dem Anteil der Patienten, die Crizotinib als einzige Vortherapie erhalten haben. Der Anteil an Patienten, die vor Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, ist unsicher und kann für diese Patientenpopulation nicht abgeleitet werden. Dieser Anteil wird jedoch durch die Darstellung der maximal für Alectinib in Betracht kommenden Zielpopulation mit erfasst. Die Berechnung der Zielpopulation stellt somit eine Überschätzung dar.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	103.600,89 €	88.889.563,62 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
88.889.563,62 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	<p>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</p> <p>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</p> <p>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen</p>	103.600,89 €	88.889.563,62 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
88.889.563,62 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib	Cisplatin + Docetaxel	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	30.930,65 €- 31.021,60 €	26.538.497,70 €- 26.616.532,80 €
		Cisplatin + Gemcitabin	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	17.206,55 €- 17.765,34 €	14.763.219,90 €- 15.242.661,72 €
		Cisplatin + Paclitaxel	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	31.987,37 €- 32.078,32 €	27.445.163,46 €- 27.523.198,56 €
		Cisplatin + Pemetrexed	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	79.089,15 €- 79.180,10 €	67.858.490,70 €- 67.936.525,80 €
		Cisplatin + Vinorelbin	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	15.859,30 €- 17.156,91 €	13.607.279,40 €- 14.720.628,78 €
		Carboplatin + Docetaxel	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	35.401,99 €	30.374.907,42 €
		Carboplatin + Gemcitabin	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombi-	21.498,88 €	18.446.039,04 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			nationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		
		Carboplatin + Paclitaxel	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	37.012,40 €	31.756.639,20 €
		Carboplatin + Pemetrexed	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	83.381,48 €	71.541.309,84 €
		Carboplatin + Vinorelbin	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	19.894,42 €- 21.101,08 €	17.069.412,36 €- 18.104.726,64 €
		Gemcitabin	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine Therapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	10.933,26 €	- ^b
		Vinorelbin	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine Therapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin oder Ceritinib in Frage kommen	14.809,08 €- 16.654,56 €	- ^b
		Docetaxel	Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	25.209,13 €	21.629.433,54 €
		Pemetrexed	Patienten, die nach	73.176,72 €	62.785.625,76 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		
		Ceritinib	<p>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</p> <p>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</p> <p>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen</p>	62.078,00 €	53.262.924,00 €
		BSC	Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	82.125,00 €	70.463.250,00 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Da davon ausgegangen wird, dass diese Patienten überwiegend für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie in Frage kommen, wird diese Patientenpopulation nicht als Zielpopulation im vorliegenden Dossier dargestellt und es werden keine Angaben zu den Kosten der Population gemacht. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden nur Angaben zu den Kosten des Arzneimittels aufgeführt.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Diagnostik

Ein validierter ALK-Test ist notwendig, um Patienten mit ALK-positivem NSCLC zu identifizieren. Ein ALK-positiver NSCLC-Status muss vor Beginn der Therapie mit Alecensa festgestellt worden sein.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Alecensa muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs eingeleitet und überwacht werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Alecensa soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit Alecensa erforderlich machen. Die Dosis sollte abhängig von der Verträglichkeit in Schritten von 150 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung mit Alecensa sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn Patienten die Dosis von 300 mg zweimal täglich nicht vertragen.

- Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Alecensa bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Alecensa wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Da jedoch die Elimination von Alecensa über die Nieren vernachlässigbar ist, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Patienten ≥ 65 Jahren deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei älteren Patienten hin. Es liegen keine Daten zu Patienten > 80 Jahren vor.
- Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alecensa bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegen keine Daten vor.
- Es liegen keine Daten zu Patienten mit einem Körpergewicht von über 130 kg vor.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alecensa und CYP3A-Induktoren bzw. CYP3A-Inhibitoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, wird eine angemessene Überwachung empfohlen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und Protonenpumpeninhibitoren oder anderen Arzneimitteln, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Alecensa und P-gp-Substraten bzw. BCRP-Substraten wird eine angemessene Überwachung empfohlen.
- Für gleichzeitig angewendete CYP3A-Substrate ist keine Dosisanpassung erforderlich. Das Risiko einer Induktion von CYP2B6 und PXR-regulierten Enzymen, abgesehen von CYP3A4, ist nicht vollkommen auszuschließen. Die Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein.